

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 Giuseppe Pezzotti

主論文 1 編

Metabolic machinery encrypted in the Raman spectrum of influenza A virus-inoculated mammalian cells.
Journal of cellular physiology 235(6):5146-5170, 2019.

審 査 結 果 の 要 旨

ラマン分光法は、非固定非染色のありのままの状態の細胞を解析できるため、生命科学分野においても近年ますます重要性が増している。ラマン分光法を用いれば、細菌やウイルス感染細胞の代謝を明らかにすることも可能であり、感染症分野において有用な解析ツールになり得る。A 型インフルエンザウイルスはエンベロープを有する一本鎖 RNA ウイルスであり、過去にいくども呼吸器感染症の世界的な大流行を引き起こした。2009 年の H1N1 インフルエンザウイルスのパンデミックでは、200 以上の国と地域において 10,000 人以上の死亡が報告された。インフルエンザウイルスの感染メカニズムを理解することは、ウイルス感染症の予防と治療法を開発する上で極めて重要である。しかし、インフルエンザ感染細胞におけるエネルギー代謝と複製のメカニズムは非常に複雑であり、未だに不明な点が多い。申請者は、*in situ* ラマン分光法を用いることで、ウイルスと細胞の相互作用で起こる代謝機構を分子レベルで解明できると考え、インフルエンザ A ウイルスとその複製を促進するために誘発させた代謝機構を示す“分子の指紋”を探索した。Influenza A virus を MDCK 細胞に感染させ、ウイルス複製を確認したのちに、インフルエンザ A ウイルスと MDCK 細胞それぞれのラマンスペクトルを取得した。その結果、主な構成成分である核酸・脂質・タンパク質に関するラマンピークを確認することができた。ウイルスと細胞ではラマンスペクトルは大きく異なっていた。次にインフルエンザ A ウイルス感染細胞のラマン解析を行った結果、感染前後でラマンスペクトルが変化することを見出した。ATP に帰属するバンド (1331 cm^{-1}) が感染後 48 時間で減少し、72 時間で部分的に回復することを確認した。インフルエンザ A ウイルスは感染に伴いアデノシンの脱リン酸化反応により自由エネルギーを獲得し、脂質分子を合成するとされている。感染細胞からは脂質の骨格となるグリセロールのラマンバンド (816 cm^{-1} と 865 cm^{-1}) が増加し、リン脂質であるホスファチジルセリンに帰属する 789 cm^{-1} のラマンバンドの増加も認めた。以上の結果は、ウイルスが宿主の脂質の合成や代謝、シグナル伝達機構を巧みに利用することで、ウイルス複製に適するように細胞の代謝を変化させることが示された。

以上が本論文の要旨であるが、高い分解能を有するラマン分光解析とデコンボリューション・アルゴリズムにより、インフルエンザ A ウイルスが感染細胞の代謝を変化させ、ウイルスの複製を促進させる機構を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 2 年 4 月 16 日

審査委員	教授	大 庭 誠	㊦
審査委員	教授	武 藤 倫 弘	㊦
審査委員	教授	高 山 浩 一	㊦